

FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1971
—

THESE

N°

94

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Sadi-André BENMOUFFEK

Né le 1 juillet 1942 à VINCELLES (Marne)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

L'INTOLERANCE A L'ASPIRINE ET LA

MALADIE ASTHMATIQUE

Données cliniques et physio-pathologiques

Président : M. M. GAULTIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Sadi-André BENMOUFFEK

Né le 1 juillet 1942 à VINCELLES (Marne)



PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

L'INTOLERANCE A L'ASPIRINE ET LA

MALADIE ASTHMATIQUE

Données cliniques et physio-pathologiques

Président : M. M. GAULTIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



Je dédie cette thèse :

A mes Parents,

A mes Beaux-Parents,

dont l'affection constante me ravit
chaque jour davantage.

A ma Femme,

pour sa tendresse, son affection,
sa compréhension, qui m'ont été
le meilleur soutien.

A mes Enfants,

A ma Famille,

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur Michel GAULTIER,

qui a bien voulu accepter la présidence
de cette thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. GERVAIS

qui m'a inspiré ce travail.
Pour l'aide bienveillante,
les conseils qu'il m'a donnés
pour la réalisation de cette
thèse.

P L A N

INTRODUCTION GENERALE

HISTORIQUE

ASPECT CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

- Fernand Widal, rappel historique.
- Cas personnels
- Synthèse clinique et biologique.

INTERPRETATION

- Théorie allergique et infectieuse
- Théorie pharmacologique

CONSEQUENCES CLINIQUES ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES DE CES NOTIONS

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION GENERALE

L'aspirine, ou acide acétyl-salicylique, médicament d'utilisation courante, anti-pyrétique, anti-inflammatoire, analgésique, entraîne peu d'accidents par rapport à la consommation qui en est faite; on connaît bien les risques d'hémorragies digestives, on connaît moins les accidents d'intolérance type idiosyncrasique ou allergique qui sont moins fréquents; ces réactions individuelles comprennent des manifestations de type histaminiques comme l'urticaire, des oedèmes de Quincke, des accidents plus sévères, pouvant prendre l'aspect d'un asthme grave, de manifestations dramatiques de choc et quelquefois même la mort quelques heures après la prise d'une dose très faible de ce médicament banal.

L'aspirine est connue de tout le monde, sa consommation augmente continuellement et par conséquent les accidents qu'elle provoque vont probablement devenir de plus en plus fréquents. Ce fait justifie une étude de ce chapitre de pathologie iatrogène.

Quelles sont les manifestations cliniques d'intolérance à ce médicament ?

Sur quel terrain particulier ces accidents surviennent-ils ?

Quel est l'aspect biologique de cette question ?

Quel mécanisme invoque-t-on ? En particulier s'agit-il d'une allergie ? S'agit-il d'une idiosyncrasie ? Existe-t-il un moyen d'éviter, de prévenir, ces incidents ou accidents.

Cette étude a pour but de faire le point de ce que l'on sait au sujet de l'intolérance à l'aspirine, des problèmes théoriques que cela soulève, et de nous amener à quelques conclusions pratiques en ce qui concerne l'utilisation de ce médicament.

HISTORIQUE

L'allergie à l'aspirine est apparue peu après sa première utilisation. HIRSCHBERG en 1902 décrit l'intolérance à l'acide acétyl-salicylique entraînant des phénomènes urticariens et purpuriques.

COOKES en 1919 note qu'un comprimé d'aspirine peut entraîner un oedème de Quincke tandis que le salicylate de sodium n'en provoque pas (le radical acétyl est dès lors mis en cause).

On s'attache par la suite à décrire les manifestations entraînées par ce médicament; c'est en 1922 que Fernand WIDAL, dans l'article paru dans la Presse Médicale, nous présente l'observation d'une jeune femme qui avait des "manifestations d'anaphylaxie et l'idiesyncrasie".

Cette jeune femme dont la pathologie allergique commença vers l'âge de onze ans par des manifestations cutanées, puis se continua, par des coryzas, avait des polypes rhino-pharyngés, de l'asthme et une intolérance à l'aspirine qui se traduisait par des signes cutanés ou des attaques d'asthme. Nous verrons que ces signes se trouvent curieusement associés chez de nombreux malades.

En 1928, une description d'un asthme associé à l'intolérance à l'aspirine est aussi faite par Van LEEVEN; cet auteur a eu le mérite de montrer que le nombre de sujets intolérants à l'aspirine recrutés dans la population asthmatique était assez important (il donnait alors le chiffre de 10%) et que l'asthme de ces sujets réagissait moins bien à la thérapeutique bronchodilatatrice en particulier. Cet auteur précise que généralement les malades atteints d'asthme

à l'aspirine ne présentent pas d'hérédité allergique et signale qu'il a fait un essai de désensibilisation par l'acide acétyl-salicylique sans résultats et avec quelquefois production de choc. Pour expliquer la gravité des crises d'asthme à l'aspirine et leur caractère récidivant et rebelle, VAN LEEVEN émet l'hypothèse que des produits proches de l'aspirine sont contenus dans les aliments mais ne peut le prouver.

Pour ce qui concerne les sujets ayant en plus une polypose nasale, Francis à la même date rend compte de l'effet de la polypectomie : contrairement à ce que l'on aurait pu s'attendre après avoir lu l'observation de Fernand WIDAL dont la malade avait subi plusieurs polypectomies qui entraînèrent des améliorations sensibles de l'état respiratoire, polypectomies qui néanmoins la maladie évoluant ne furent plus du tout efficaces mais jamais n'entraînèrent d'aggravation, les observations de Francis montrent que, si une amélioration nette de l'état s'observe chez les sujets asthmatiques non sensibles à l'aspirine, en revanche une aggravation survient chez les asthmatiques intolérants à l'aspirine, (ce qui semble d'ailleurs actuellement confirmé).

En 1938, la corrélation entre polypose nasale, terrain allergique, intolérance à l'aspirine, est étudiée par PRICKMAN et BRUSCHSTEIN. Ces auteurs notent que l'intolérance à l'aspirine se manifeste le plus souvent par de l'asthme et que c'est là, en dehors des réactions de type urticarien, oedème, rhinite purpura, douleurs abdominales qui peuvent aussi se rencontrer, la réaction la plus sévère. C'est dans la proportion d'un malade sur trois que s'est alors rencontrée l'association à des polypes du nez. Sur 10 malades ayant la triade asthme, terrain allergique, polypose, 7 faisaient un asthme sévère.

En 1947, PRICKMAN et MORGHAN confirment les constatations faites en 1938 sur une étude de 17 malades et en particulier le mauvais pronostic de cette variété d'asthme.

En 1947 également FRIEDLANDER et FRIENBERG attribuent la négativité des réactions cutanées à l'aspirine au faible poids moléculaire des composés sali-

cilés. Ils établissent qu'habituellement l'intolérance à l'aspirine ne survient pas immédiatement après la première ingestion, mais bien après le début de l'asthme chez des sujets antérieurement tolérants à l'aspirine.

En 1948, SALEN et ARNER reprennent l'étude des asthmatiques avec allergie à l'aspirine mettant l'accent sur la fréquence des manifestations infectieuses associées à la sensibilité à l'aspirine; ils font un parallélisme entre les manifestations infectieuses et la sensibilisation à l'aspirine. En particulier ils décrivent un cas où le sujet en dehors des périodes infectieuses cessait d'être hypersensible à l'aspirine. Ils arrivent à la conclusion de la nécessité de traiter en premier le foyer infectieux même chirurgicalement si c'est nécessaire mais de façon radicale notamment en ce qui concerne les polypes au sujet desquels ils ne pensent pas que la polypectomie est un facteur aggravant.

Plus récemment (en 1951) WALTON et ROTTENBERG sur une série d'observations de 830 sujets asthmatiques donnent les chiffres suivants :

2,7% d'intolérants à l'aspirine

3,5% (en excluant la population infantile asthmatique chez laquelle ils ne retrouvent pas d'intolérance).

La population féminine était la plus atteinte avec deux femmes pour un homme.

Il était noté un asthme sévère dans 50% des cas tandis qu'il se rencontre à peu près 13% d'asthmes sévères dans la population asthmatique générale.

A propos de la détermination de l'allergie à l'aspirine par tests cutanés, ces auteurs sont impressionnés, d'une part, par l'incertitude des renseignements fournis par ces tests et d'autre part par les dangers qu'il peut y avoir à les pratiquer.

En 1957, WALTON et RANDEL établissent à 1,7% la fréquence de découverte d'une sensibilité à l'aspirine sur une étude de 4.761 malades allergiques. Chez une

population asthmatique de 2580 sujets, ils notent une proportion de 3,2 % d'intolérants à l'aspirine, ce qui est donc bien supérieur à la population allergique générale.

Pour ce qui est de l'association à une polypose nasale, la constatation de PERSON est semblable à celle de WALTON et BOTTONLEY et WALTON et RANDLE :

Sur 24 asthmatiques intolérants à l'aspirine, 9 avaient une polypose nasale; ce groupe de 24 sujets étant lui-même retrouvé dans une population de 1205 asthmatiques. Il faut noter que 5 de ces 24 malades moururent dans un état de mal asthmatique durant l'étude, et que trois de ces 5 sujets avaient une polyposse nasale associée.

SAITTE et LEDERER ont étudié également les sujets asthmatiques ayant une polypose nasale. Ils ont constaté, apportant une confirmation de ce qui ressort des études des auteurs précédents, que l'intolérance à l'aspirine surajoutée à la pathologie asthme et polype constitue un indice de mauvais pronostic ce qui d'ailleurs leur permet de faire la distinction des deux groupes suivants :

1.- Les malades ayant asthme et polypes depuis l'enfance, et ayant subi une polypectomie sans effet aggravant : sujets tolérants à l'aspirine.

2.- Les malades plus âgés, de terrain non atopique, qui développent des désordres nasaux à l'âge adulte, dont l'asthme ne réagit pratiquement plus au traitement après polypectomie : sujets intolérants à l'aspirine.

En 1960, BLAMOUTIER présente 6 observations de malades allergiques à l'aspirine et chez lesquels il constate que les manifestations d'asthme, d'urticaire, semblent toujours être précédées par une atteinte gastrique.

C'est en 1965, qu'HALPERN, pour expliquer les accidents de type allergique, dus à l'aspirine, propose sa théorie allergique : il s'agirait pour cet auteur,

d'un processus de sensibilisation progressif sur lequel nous reviendrons.

En 1968 au contraire, SAMTER, devant le manque de preuve évidente du caractère allergène de l'aspirine, pense qu'il convient d'approfondir les études en ce qui concerne l'action de l'aspirine au niveau des chémorécepteurs périphériques; il existerait selon cet auteur une anomalie des récepteurs des sujets allergiques à l'aspirine.

En 1969, GIRALDO, après une étude sur 33 sujets allergiques à l'aspirine, dresse une vue d'ensemble de cette pathologie avec de nombreux tableaux comparatifs faisant le point exact des connaissances cliniques et biologiques du problème.

Au total, si l'impression se dégage que le syndrome asthme, intolérance à l'aspirine, polypose nasale est individualisé, l'explication du phénomène reste bien moins nette.

ASPECT CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

RAPPEL HISTORIQUE

Rappel de l'observation de Fernand WIDAL.

Il s'agissait d'une malade ayant un terrain allergique net . et qui entra à l'Hôpital pour mise en observation et bilan clinique et biologique de ses manifestations, en 1921.

Avant son entrée, cette malade présentait :

1.- D'abord une allergie nette à l'eau chaude et à l'eau froide sous forme de poussées éruptives (érythème et urticaire datant d'une dizaine d'années) et confirmée par le premier bain que la malade prit à son entrée à l'hôpital.

2.- Un coryza spasmodique, apparu depuis 1913 au cours de l'hiver, ayant amené la découverte de polypes muqueux rhino-pharyngés dont elle avait subi l'ablation à plusieurs reprises (polypectomies dont l'effet favorable ne fut pas durable).

3.- Des manifestations infectieuses sous la forme de sinusites maxillaires ayant nécessité des ponctions, de bronchite chronique (toux, expectoration muco-purulente).

4.- Des crises d'asthme apparues en 1916, crises typiques : asthme intermittent à dyspnée paroxystique (série de 8 à 10 attaques toutes les 8 semaines environ sans rapport avec la saison des graminées, les pollens n'étant pas un facteur déclenchant d'une façon générale, bien qu'une allergie fût retrouvée aux tests.

5.- Une intolérance à l'aspirine et à l'antipyrine. Pour calmer une crise d'asthme violente, la malade avait ingéré un comprimé d'aspirine, ce qui n'entraîna aucune amélioration de la crise, mais un "érythème scarlatiniforme généralisé, avec oedème des paupières et du front, des céphalées intenses et de la fièvre. Le temps de latence du déclenchement de ces phénomènes fut établi à l'occasion d'un nouvel accident qui entraîna en plus du prurit après une heure environ. L'intolérance à l'antipyrine s'était manifestée de façon analogue.

La mise en observation de la malade confirma les renseignements cliniques et permit de compléter le bilan.

D'abord furent constatées les manifestations cliniques entraînées par 0,1 gramme d'aspirine :

- une heure après l'ingestion : manifestations allergiques cutanées à forme d'urticaire de la face et du tronc, oedème, démangeaisons.

- une heure dix minutes après : apparition d'une dyspnée asthmatique avec quintes de toux et ronchus à distance, et râles muqueux dans la poitrine.

- trois heures dix minutes après : crise de coryza spasmodique très important.

Avec l'antipyrine (0,25 g) des manifestations cliniques similaires furent notées.

Au point de vue biologique, l'ingestion d'aspirine entraîna :

- 1.- Une crise "hémoclastique" immédiate : leucocytose diminuée de façon quelquefois immédiate de 11800 à 5000 en deux minutes.

- 2.- L'enquête alimentaire fut négative.

- 3.- L'étude de l'allergie à l'eau montra que c'était le brusque refroidissement qui était le facteur déclenchant.

- 4.- Le rôle potentiel des pollens dans le déclenchement de l'asthme fut démontré par l'inhalation et cuti-réaction aux pollens de graminées.

5.- Les outi-réactions à l'aspirine et à l'antipyrine furent positives; l'application sur la peau du bras scarifié d'une solution alcoolique d'aspirine entraînant sur le bras des placards érythémateux et prurigineux après une latence d'un peu moins d'une heure; mais on ne nota aucune manifestation respiratoire.

Au total, l'observation de cette malade illustre une façon dont peut se manifester l'intolérance à l'aspirine. En effet, chez cette malade au terrain allergique incontestable qui présentait aussi des polypes nasaux, l'aspirine était capable de déclencher, non seulement une pathologie cutanée allergique, mais aussi des crises d'asthme. Il est à noter que la première crise d'asthme ne fut pas déclenchée par l'aspirine.

De plus, il coexistait chez cette malade une intolérance à l'antipyrine; comme le faisait remarquer Fernand WIDAL, les facteurs déclenchants de cette pathologie étaient très nombreux, et s'intriquaient de façon telle, qu'il était difficile de faire la part de l'anaphylaxie et de l'idiosyncrasie; en fait la distinction était déjà faite par Fernand WIDAL en faveur d'une explication idiosyncrasique puisque cet auteur écrivait :

"Au sujet de l'intolérance médicamenteuse, ici non plus, on ne saurait incriminer dans sa genèse, un processus anaphylactique. Sans doute, il est vraisemblable avec le temps que la malade est devenue de plus en plus sensible à ces substances puisque, quand elle est entrée dans notre service, la simple dose de 10 cg suffisait à provoquer des accidents, mais à l'origine, il ne s'est agi certainement que d'idiosyncrasie".

Ainsi Fernand WIDAL distingue-t-il d'une part la maladie asthmatique rencontrée chez les sujets ayant une aptitude au choc, diathèse colloïdo-clasique (ne fait pas un asthme qui veut, pourrait-on répéter) d'autre part, cette hypersensibilité spontanée, cette idiosyncrasie qu'est pour lui l'intolérance à l'aspirine.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nos cas personnels ont été étudiés chez des consultants de l'Hôpital Fernand WIDAL et de la Fondation A. De ROTHSCHILD.

Exemple d'accident aigu d'intolérance à l'aspirine

Il s'agit d'une femme de 47 ans, originaire d'Afrique du Nord, sans antécédents personnels ou familiaux pathologiques en dehors de rhinites fréquentes.

Le 12.9.67, pour une rhino-pharyngite, la malade absorbe un comprimé d'aspirine (aspirine effervescente); une demi-heure après, se constitue un tableau dramatique : crise d'asthme violente, d'une intensité effroyable : cyanose, sueurs, agitation sont notées dès l'hospitalisation d'urgence; il n'y a pas d'éruption urticarienne en particulier.

Le Garena* et les corticoïdes intra-veineux sont nécessaires.

Le bilan montre :

- Saturation O2 du sang artériel Sa O2	83%
- Acidose	pH 7,33
- Hypercapnie	PaCO2 73 mm Hg
- Bicarbonates totaux	37,5 mEq/l

L'ECG montre :

- une tachycardie sinusale
- un aspect de coeur pulmonaire aigu S1 Q3

- une onde biphasique en V3
- un BBD
- une onde pulmonaire en D2
- une sous-dénivellation de ST.

L'amélioration de l'état respiratoire sous corticoïdes se fait en quelques heures, mais la corticothérapie est encore nécessaire pendant quelques jours.

Le 13.9.67 : l'éosinophilie est à 5%

Le 16.9.67 : l'état clinique s'est normalisé; à l'ECG, seul persiste l'onde P pulmonaire, Q3 à disparu, la sous-dénivellation a disparu, ainsi que l'onde biphasique en V3 et le BBD.

Les explorations ORL n'apportent aucune révélation particulière.

Les tests cutanés sont négatifs.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont alors normales.

Le 30.9.67 : la malade sort.

Vers le 15.11.67 : une dyspnée asthmatique progressive s'installe justifiant une nouvelle hospitalisation.

Une éosinophilie à 7% est alors notée et l'on constate que l'asthme est devenu un asthme à dyspnée continu, sans aucune prise d'aspirine.

Cette observation nous montre une intolérance majeure à l'aspirine, manifestée par de l'asthme, asthme déclenché par un seul comprimé d'aspirine, et dont l'évolution malgré la suppression de toute prise d'aspirine, s'est faite pour son propre compte et de façon bien défavorable.

Nous avons d'autre part étudié une série de 30 malades dont les observations sont résumées dans le tableau suivant :

N° des Dossiers	Age	Age de début de l'allergie	Intolérance à l'aspirine			Sexe	Antéc. Famil. d'allergie	Polypes	Test aux pneumallerg.	Infection	Autres sensibili- tés médic.	Gravité de l'asthme	Eosinoph.
			Oed. de Quinke	Resp. Asthm.	Choc								
380517	42	38	++	0	+	M	++	0	0	0	0	0	
250527	45	30	++	0	++	F	+	0	+	+	Glifanan	0	
120510	58	56	++	0	0	M	+	0		0	Guêpes	+++	
310220	39	35	++	++	0	F		0	++	+	Anesth.	0	
100908	60	50	++	0	++	F	0		++	++	Porc	+	
061022	64	50	++	+	++	F	0	0	+	0	Péni	0	
301016	40	35	++	0	0	F	+	+	+++++	0	0	++	
170207	53	47	0	++		F	0	+	0	0	Péni	+++	
000420	70		++	+++	0	F	0	0	++++	0	0	+++	
280301	42	30	++	++	0	M	0	+	++	0		+	
091103	61	35	+	++	+	F	0	+	++	+	0	+++	
280422	42	34	+	0	0	F	0	0	+	+	Optalidon	0	
320802	38	28	+	0	0	F	+	0	+	0	0	0	
280227	42		+	0	0	M	0	0	+	+	0	+	
350210	35		+	0	0	M	+	0	+	0	0	0	
	69			+				+				+	
391204	31	26	+	+	+	M	0	0	+	0	0	0	
640106	06	6	+				0						
460124	26	16	+	0	0	M	0	0	0	0	0	0	
180607	63	50	0	++		F	+	0	+	+	0	+++	
220405	48	40	+	0		F	0	0	0	0	Sulfamide	0	
110603	58	?	+	+		F	+	0	+	+	0	+	
460114	22	?				F	+	0			Alun	0	
460525	24	19?	++			M	0		+				
091103	58	?	0	++	0	F	0	0	+	0	0	+++	11
510823	19	?		+		F	+	0	+	+	0	++	5
470619	23	23	Ur- tic.			M			+		Onguent gris		
280301	42	30		+		M			+	+		+	
300904	40	17		+		M			+		Antipyrine		8
110408	69	59		+		M		+	+			+	
300512	40	?	+			M		+			Pyramidon		
TOTAL	31		21	15	6	16F 12M	10	6	23	10	12	15	

Ce tableau appelle les commentaires suivants qui n'ont qu'une valeur d'orientation et dont nous nous garderons de tirer des conclusions statistiques.

I - LA SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOLERANCE A L'ASPIRINE

On remarque :

1.- Que l'oedème de Quincke est une manifestation quasi-constante de l'intolérance à l'aspirine puisque sur 30 cas, 21 manifestent leur sensibilité à l'aspirine par un oedème de Quincke; soulignons que seul 1 cas d'urticaire fut retrouvé.

2.- 16 atteintes respiratoires sous forme d'asthme dont 7 cas d'asthme grave.

3.- Des manifestations de choc furent notées dans 5 cas.

II - LES ANTECEDENTS D'ALLERGIE ET LES TESTS CUTANES

Des antécédents familiaux d'allergie existaient dans 10 cas seulement. En ce qui concerne les antécédents personnels, les tests aux pneumallergènes sont positifs dans 14 cas. Chez ces sujets, les manifestations asthmatiques se trouvent être de caractères beaucoup plus sévères; il semble donc qu'il existe une prédisposition sinon chez tous les sujets, du moins dans un nombre non négligeable de cas. En fait il convient de préciser que cette notion de positivité des tests aux pneumallergènes ne doit pas nous faire déduire qu'il existe une correspondance clinique permettant un traitement efficace. Dans ces cas, on peut noter aussi des antécédents personnels d'allergie : eczéma, coryza, urticaire.

III - LA SENSIBILITE A D'AUTRES MEDICAMENTS

A été relevée dans 11 cas sur 31; il s'agissait entre autres de la pénicilline, d'un sulfamide, du glifanan, de l'antipyrine, du pyramidon.

IV - LE FACTEUR INFECTIEUX

N'est retrouvé que dans 10 cas; mais on le retrouve en particulier dans 3 cas d'asthme grave. Dans 2 cas d'asthme grave, il est absent.

V - EN CE QUI CONCERNE L'ASSOCIATION A DES POLYPES

Nous ne notons que 5 cas de polypose nasale. La trilogie asthme, intolérance à l'aspirine, polypose nasale est notée dans 4 de ces 5 cas, c'est-à-dire 4 cas sur nos 30 observations.

Sur ces 4 cas on note 2 cas d'asthme grave, 2 cas d'asthme de gravité moyenne.

VI - LE PRONOSTIC

Il semble, d'après nos observations, que les manifestations asthmatiques chez les intolérants à l'aspirine soient de caractère beaucoup plus sévère lorsque les tests aux pneumallergènes sont positifs et lorsque le sujet est âgé.

VII - AGE ET SEXE

Nous avons observé 13 hommes et 16 femmes, ce qui semble confirmer la prédominance légère habituellement signalée pour le sexe féminin.

Les âges s'échelonnaient de 6 à 70 ans, avec un âge moyen de début des manifestations d'intolérance à l'aspirine à 35 ans, tandis que l'âge moyen des sujets examinés était de 44,3 ans. Il y avait deux sujets jeunes (6 ans et 16 ans) chez lesquels d'ailleurs, il n'y avait pas eu de manifestations d'asthme, mais chez qui l'intolérance s'était manifestée par un oedème de Quincke. Le faible nombre des sujets jeunes atteints d'intolérance à l'aspirine confirme les observations classiques selon lesquelles les enfants font peu de manifestations pathologiques à l'aspirine.

Un troisième groupe d'observations a été fait :

Il concernait un groupe de 12 malades de l'Hôpital Fernand WIDAL, 12 malades intolérants à l'aspirine qui ont été l'objet d'investigations biologiques.

Le test de SCHELLEY se révéla positif chez 4 malades seulement; cette positivité ne se trouva confirmée que 2 fois par le test de HAYE-COOPER: les basophiles du malade furent déprimés distendus et dégranulés en présence d'aspirine.

Rappelons que la technique de SHELLEY étudie le comportement des polymucléaires basophiles du lapin ou des mastocytes péritonéaux du rat en présence de l'anticorps réaginique et de l'antigène; le test de Shelley est positif dans les allergies anaphylactiques médicamenteuses et dans les allergies atopiques.

SYNTHESE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

L'aspect clinique et biologique de l'intolérance à l'aspirine étudié par GIRALDO et ses Collaborateurs sur 33 sujets intolérants, et complété par quelques particularités cliniques notées par l'équipe de SAMTER avec son étude de 1000 sujets sensibles à l'aspirine de 1954 à 1965, est le suivant :

I - AU POINT DE VUE CLINIQUE

1.- Le pourcentage d'intolérants à l'aspirine dans la population générale fut estimé à 0,2 %.

2.- La race :

Cette étude a été faite aux U.S.A. et curieusement il ne fut pas rencontré de sujets noirs atteints.

Rappelons que les sujets faisant des réactions anaphylactiques de type I, les sujets qui se sensibilisent aux pneumallergènes domestiques et aux pollens et qui en plus sont exposés aux accidents médicamenteux sont unis par une particularité génétique : on dit qu'ils sont atteints de maladie multifactorielle à pénétrance faible.

3.- L'âge :

a) Les âges de survenue de l'intolérance à l'aspirine s'échelonnaient entre 20 et 73 ans avec un âge moyen de 46,7 ans.

b) L'asthme débute à un âge moyen de 32 ans.

c) L'âge de l'apparition de la sensibilité à l'aspirine fut estimé à 37

ans; SALTER situait, lui, cet âge à la 3^e - 4^e décades tandis que nos observations personnelles, rappelons-le, avaient situé l'âge moyen de début des manifestations d'intolérance à l'aspirine à 35 ans.

D'autre part, on peut signaler que la survenue de l'intolérance à ce médicament semble d'une façon générale survenir quelques années après le début de la maladie asthmatique.

d) C'est à l'âge moyen de 43,9 ans chez l'homme et 25,6 ans chez la femme que se situe le début de l'asthme, la même correspondance pouvant être faite indiquant que le déclenchement de l'intolérance à l'aspirine se fait plus tôt chez la femme avec un âge de début moyen de 29,7 ans, et de 45 ans chez l'homme. En particulier GIRALDO a remarqué que l'intolérance à l'aspirine a débuté avant l'âge de 20 ans chez 4 femmes.

4.- Il est important de noter la constatation suivante que c'est l'aspirine qui déclencha la 1^{ère} crise d'asthme chez 5 sujets.

5.- De découverte courante fut la sensibilité à d'autres médicaments tels que Codéine, morphine, aminopyrine et cincophen. De plus, chez 2 malades, l'ingestion de 100 mg d'indométacine provoqua une exacerbation de l'asthme.

SALTER, pour sa part, signalait l'existence fréquente d'une intolérance aux composés suivants : tartrazine, indométacine, à l'antipyrine et aux dérivés pyrazolés.

6.- Une histoire familiale d'atopie fut relevée chez 65,6% des sujets, faite d'urticaire, d'asthme bronchique, de rhinite allergique, de dermatose atopique.

Chez 12 malades sur 23, les tests allergiques aux pneumallergènes et aux pollens furent positifs.

SALTER notait une atopie ou une allergie aux pneumallergènes type réaginniques chez 3% seulement des intolérants à l'aspirine.

7.- Les manifestations cliniques à l'ingestion d'aspirine furent les suivantes :

- a) des sibilants chez 22/23 sujets
- b) des rhinites chez 21/23 sujets.

Il pouvait alors s'agir soit de l'accentuation, soit du déclenchement de sibilants ou de rhinites. En particulier l'exagération des sibilants ou de la rhinite peut être la seule manifestation de l'intolérance.

SAMTER et ses collaborateurs avaient précisé que les rhinites des intolérants à l'aspirine sont des rhinites vasomotrices se distinguant par une hydro-rhée profuse au début et par le fait qu'elles deviennent ensuite des rhinites de survenue continuelle tandis que se développe alors la polypose nasale.

- c) de l'urticaire chez 3/23 sujets
- d) en fait les réactions les plus sévères notées furent les manifestations de choc. Cette réaction de choc retrouvée chez 5/23 sujets suggérait beaucoup la sensibilité à l'aspirine chez l'asthmatique.

8.- Dans le groupe de 23 malades étudiés par GERALDO, on note qu'aucune des manifestations ne fut déclenchée de façon immédiate, un temps de latence est toujours observé; il est établi à moins de 2 heures après l'ingestion d'aspirine.

Ce temps maximum de 2 heures est retrouvé dans les études de SAMTER, dans les études de tous les autres auteurs, et dans nos observations.

S'il semble exister, s'il existe un temps de latence dont la moyenne est évaluée à vingt minutes à une demi-heure, il convient néanmoins de signaler qu'un cas dans la littérature existe où la survenue des symptômes fut immédiate après l'absorption du médicament. L'observation est de SNYDER en 1967 : il s'agissait d'une femme qui présentait une polypose nasale isolée (il n'y avait pas de sensibilité médicamenteuse, il n'y avait pas d'asthme jusqu'alors) et qui déclencha

une crise d'asthme immédiatement après ingestion d'aspirine.

9.- Les explorations radiologiques et fonctionnelles respiratoires :

- Des images thoraciques normales chez 18/23 sujets. Les autres sujets présentaient soit de l'emphysème, soit de la sclérose, soit des granulomes calcifiés.

- La VEMS et la CV étaient normaux chez 3/23 sujets.

10.- En ce qui concerne les modalités évolutives et la réponse à la thérapeutique, les 23 sujets nécessitèrent des bronchodilatateurs type éphédrine, mais 16 malades sur 23 nécessitèrent des corticoïdes dont 3 à forte dose : à dose supérieure à 20 mg de Prednisone et 3 des doses similaires 1 jour sur 2.

II - DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE, l'étude immunologique de GIRALDO apporte les renseignements suivants :

A - Chez l'animal

1.- Les tests d'anaphylaxie générale avec comme matériel antigénique aspiryl --chloride-gamma-globuline bovine chez le cobaye donnent des réactions toutes positives.

2.- Les tests cutanés passifs d'anaphylaxie chez le lapin avec le même matériel antigénique donne des positivités dans 5 cas sur 6.

3.- Les tests de microprécipitation chez les lapins sensibilisés par ce matériel antigénique avec comme anticorps l'aspiryl chloride albumine d'oeuf cristallisé furent positifs.

4.- Les tests d'hémagglutination passive furent également positifs.

5.- Il en fut de même des tests de transformation lymphoblastique lorsque le test fut pratiqué avec l'acide salicylique ou avec l'aspirine.

B - Chez l'homme

On sait que les réactions anaphylactiques cliniques chez l'homme et chez l'animal sont bien différentes souvent, mais ici c'est au niveau immunologique biologique que tout pratiquement diffère.

- Les tests d'anaphylaxie cutanée passives furent tous négatifs.
- La réaction de P.K. chez le singe fût négative.
- Les tests de microprécipitation négatifs.
- Les tests d'hémagglutination chez l'homme, avec comme antigène l'aspiryl chlorure albumine d'oeuf cristallisée donnèrent des résultats avec des taux significatifs chez 5/19 cas seulement; en fait des résultats positifs ont été retrouvés chez des sujets non sensibles donnant ainsi des résultats contradictoires car la correspondance clinique n'existait pas.

A propos de ce test important, signalons les résultats de WEINER et ROSENBLAT et HOWES : ils détectèrent la présence d'anticorps hémagglutinants anti-A O1 CEA chez 10 /13 individus sensibles à l'aspirine.

- Le test de transformation lymphoblastique donne, lui, des résultats moins déroutants :

En effet GIRALDO obtient un test positif avec transformation en blastes supérieur à 6%, lorsqu'il pratique ce test chez le sujet asthmatique intolérant à l'aspirine, l'antigène utilisé étant bien sûr l'aspirine.

Le TTL fut négatif quand il fut pratiqué :

- 1°) Chez les sujets ingérant de l'aspirine mais non intolérant à ce médicament.
- 2°) Chez les sujets sensibles ou insensibles à ce médicament, mais ingérant de l'acide salicylique ou des échantillons sans antigènes.

L'incorporation de la Thimidine marqué H3T ne montra pas de différence significative entre les différents groupes explorés :

- groupe intolérant à l'aspirine
- groupe non-intolérant à l'aspirine mais en ingérant
- groupe ingérant de l'acide salicylique ou des échantillons sans antigène.

Complétons ces données en notant :

- 1.- Qu'une éosinophilie marquée fut notée chez 72% des sujets.
- 2.- Le dosage des immunoglobulines montra des chiffres dans les limites de la normale, sauf chez trois patients sensibles à l'aspirine sur 13, où fût noté 230, 220 et 205 mg/100 ml d'IGA.

Ainsi s'établit l'aspect clinique et biologique du problème à travers les données les plus récentes.

INTERPRETATION

LA THEORIE ALLERGIQUE ET INFECTIEUSE

En 1965, HALPERN fait le point sur les manifestations entraînées par l'aspirine et établit une théorie immunologique :

Cet auteur avait observé que c'est surtout par un asthme que se manifeste l'intolérance à l'aspirine, un asthme de caractère particulier : les facteurs allergiques exogènes courants ne jouent ici qu'un rôle négligeable, ce n'est pas un asthme qui relève comme à l'habitude d'une sensibilité exogène, mais un asthme intrinsèque comme on a tendance à dire actuellement.

Cet auteur avait aussi noté que l'on rencontre fréquemment chez ces malades d'autres formes d'allergie, précédant ou coexistant avec la sensibilisation à l'aspirine : il s'agit de coryza spasmodique, de rhinopathies avec polype, l'urticaire serait rare. C'est avec une latence de 20 à 30 minutes après l'ingestion de l'aspirine que cet asthme est déclenché, et l'on peut être en face d'un tableau tout à fait dramatique : attaque d'asthme extrêmement violent avec dyspnée intense, cyanose, asphyxie pouvant aboutir à un choc, collapsus cardiovasculaire, puis mort.

En ce qui concerne le pronostic et l'aspect évolutif de cet asthme à l'aspirine, la présence de l'association asthme, polype nasal, intolérance à l'aspirine indique, selon HALPERN, un asthme tenace, nécessitant la corticothérapie, aboutissant à une insuffisance respiratoire grave et entraînant une mortalité beaucoup plus élevée.

De plus, pour cet auteur, les facteurs infectieux sont un élément non négligeable dans le déclenchement de l'asthme.

Avec ces données cliniques d'une part, et constatant que le salicylate de sodium est bien toléré chez ces sujets, HALPERN pense que le groupement antigénique de l'aspirine est l'ester acétique provenant de l'acide acétyl-salicylique; et pour expliquer le caractère invétéré et inéluctablement évolutif de cette forme d'asthme, il émet les deux hypothèses suivantes :

1.- Les germes par l'élaboration de molécules de structure identique au groupement antigénique provoquerait une sensibilisation de plus en plus importante.

2.- La sensibilisation de toute façon se ferait naturellement parce que la fonction d'estérification par l'acide acétique des composés aromatiques est une fonction courante de l'organisme humain.

Ainsi existerait un lien direct entre l'infection chronique et la sensibilisation aux dérivés salicylés, puisque dans cette vue des choses, sensibilisation il y aurait.

L'HYPOTHESE ALLERGIQUE

Que penser des mécanismes immunologiques possibles de l'intolérance à l'aspirine ?

S'il s'agit d'une allergie, il faut admettre qu'une sensibilisation se fait chez l'individu grâce à un antigène qui est l'ester acétique de l'acide salicylique, pour HALPERN, la sensibilisation se faisant d'autant plus naturellement et facilement que les germes et les composés aromatiques de l'organisme provoquent la création de nouvelles quantités d'anticorps.

Dès qu'une nouvelle agression antigénique par exemple par ingestion d'aspirine a lieu, la réaction classique antigène-anticorps a lieu consistant comme on le sait en une décharge de médiateurs à partir des mastocytes, ceux-ci libérant en effet alors de l'histamine, de la sérotonine, un polypeptide d'action lente mais très analogue à celle de l'histamine, la SRF (Slow Relacting Factor) et aussi peut-être de l'héparine. Rappelons que la réaction anaphylactique est favorisée par une réactivité préférentielle des organes choc qui sont le poumon, la peau, le tractus digestif, les vaisseaux. Dans le cas qui nous intéresse, nous constatons que tous ces organes sont visés par la sensibilité à l'aspirine : la peau et les vaisseaux par les manifestations d'angioedème, d'urticaire, d'edème de Quincke, le poumon, le tractus digestif (on sait, à propos de ce dernier organe la corrélation soulignée par BLAMOUTIER entre l'hémorragie digestive due à l'aspirine et l'edème de Quincke).

L'explication allergique permet de donner des réponses satisfaisantes à de nombreux points d'interrogation en particulier :

- la symptomatologie bruyante et explosive, anaphylactique, sa rapidité d'apparition;

- la précession fréquente de rhinite spasmodique évoquant un mécanisme allergique de type réaginique.

Mais si la sémiologie nous fait paraître le bien fondé de la théorie allergique, il nous faut pour admettre un mécanisme immunologique des arguments biologiques précis : la présence de réagines spécifiques.

Or, les tests immunologiques à la recherche d'un allergène possible n'ont d'une manière générale, apporté que peu d'arguments en faveur de l'antigénicité de l'aspirine:

- les esters ont été écartés comme antigènes possibles, de même
- les liaisons à des composés aromatiques.
- les salicylates aussi avec les nombreux tests pratiqués par GIRALDO en particulier, et la démonstration de l'inocuité du Salicylate de choline et du salicylate de sodium .
- les tests cutanés à l'aspirine en dehors du danger qu'ils présentent sont négatifs d'une façon quasi générale
- la réaction de PRAUSNITZ -KUSTNER s'est révélée négative
- les réactions d'hémagglutination passive ont donné des résultats positifs chez des allergiques mais également chez des sujets tolérants l'aspirine
- le test de SHELLEY ne s'est révélé dans nos observations positif que dans 4 cas sur 12; ce même test pratiqué par ailleurs sur 111 individus sensibles à l'aspirine et souffrant de dermatose eczématiforme s'est révélé positif dans 75 cas seulement.

En fait le test de SHELLEY qui est positif dans l'allergie anaphylactique médicamenteuse, dans l'allergie atopique, dans l'hypersensibilité immédiate, est un test de lecture relativement subjective.

Un autre test d'interprétation complexe mais de principe simple, le test de transformation lymphoblastique, s'est révélé positif dans la majorité des cas.

Ce test qui se résume à la mise en présence d'une culture de lymphocytes du sujet intolérant et du médicament suspect, n'est pas spécifique des allergies atopiques, il paraît fidèle dans de nombreuses allergies médicamenteuses; en ce qui concerne l'aspirine, ce test pourrait paraître positif à l'examen morphologique sans que ce médicament agisse du fait de son antigénicité. Les contrôles réalisés à l'aide du test d'incorporation à la thymidino-marqué (H3T) par les lymphocytes ont toujours été négatifs.

Plus important pour défendre le point de vue allergique semble être les éléments apportés par HAWKINS et ses Collaborateurs qui montrent que l'aspirine acétyle l'albumine sérique in vivo; ces auteurs ont montré par radio-immunoélectrophorèse la présence d'anticorps anti-albumine humaine altérée par l'aspirine chez le sujet ingérant de l'aspirine à dose thérapeutique quotidienne. Ainsi le complexe albumine humaine acétylé par l'aspirine semble être un antigène possible et le seul d'ailleurs; mais comme ce sont là les résultats de travaux d'une seule équipe il convient d'attendre pour être plus affirmatif.

LA THEORIE PHARMACOLOGIQUE

I - LA THEORIE DE L'INVERSION DES RECEPTEURS PERIPHERIQUES

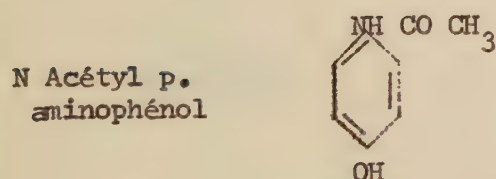
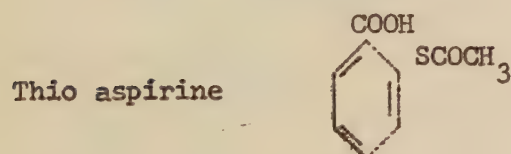
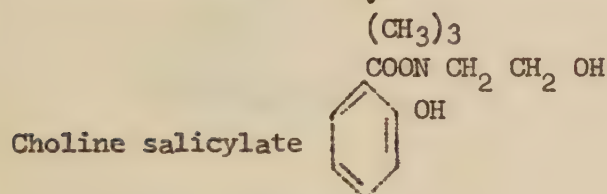
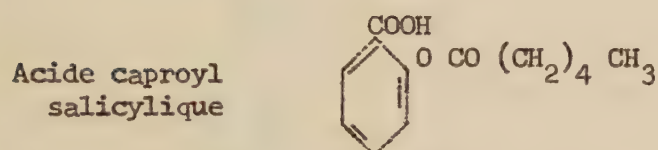
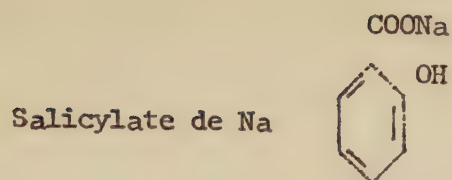
SAMTER et ses Collaborateurs ont établi une théorie qui apporte des éléments d'explication à certaines particularités de l'intolérance à l'aspirine.

L'exposé, d'une part, des travaux et vérifications expérimentales, effectués par l'équipe de SAMTER; d'autre part les apports récents de la pharmacologie va nous conduire à la théorie qu'ont élaborée ces auteurs.

Si l'aspirine provoque une intolérance, de nombreux produits de formule chimique très proche de l'acide acétyl-salicylique sont parfaitement tolérés : SAMTER constate ce qui était déjà connu, qu'il n'y a en particulier pas de réactions d'intolérance aux salicylates. Cette différence dans la tolérance n'est pas due à une anomalie dans l'absorption puisque ces deux produits sont absorbés de façon identique, dans des limites constantes chez le même individu. Les études faites in vitro pour savoir si une différence était notée dans la liaison aux protéines ne montrèrent aucune différence de ce point de vue pour l'acide acétyl-salicylique et le salicylate.

SAMTER a vérifié que l'ingestion d'esters de l'acide salicylique avec chaîne latérale est parfaitement tolérée.

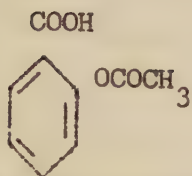
Des composés comme la thio-aspirine et l'acétyl-Pamino-phénol, produits où le radical acétyl est présent, n'entraînent aucune intolérance. En fait, ces produits ne sont déacétylés ni in vivo, ni in vitro. L'étude des cholinestérases des globules rouges a montré un taux comparable chez les sujets tolérants et chez les sujets intolérants. De même la déacétylation de la diacétyl-fluorescein absorbée par le sujet tolérant et par le sujet intolérant est identique.



Tous ces produits sont tolérés par des patients ayant une intolérance à l'aspirine.

De plus, SAMTER remarque que des médicaments de structure chimique totalement différente de l'aspirine peuvent entraîner une symptomatologie nasale et bronchique similaire à l'aspirine chez les sujets intolérants à ce médicament. Ces composés sont :

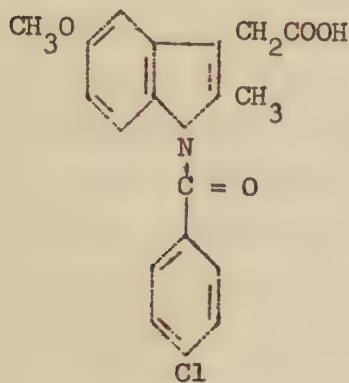
- la tartrazine
- l'aminopyrine
- l'indométacine
- les dérivés pyrazolés.



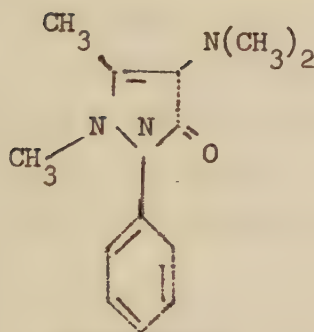
Acide acétyl salicylique

Composés

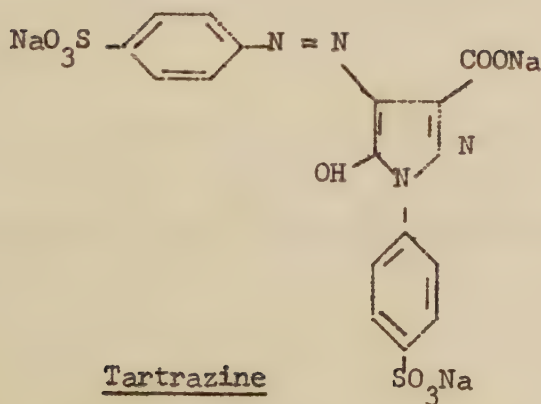
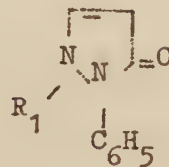
susceptibles d'induire
des réactions d'intolérance chez les sujets
ne tolérant pas l'aspirine.



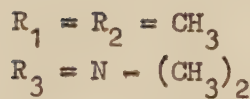
Indométacine



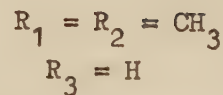
Aminopyrine



Tartrazine



Amidopyrine
ou Pyramidon



Phénazone
ou Antipyrine

Dérivés pyrazolés

et ce qui rapproche ces médicaments, ce n'est certainement pas une analogie immunologique et chimique, c'est leur effet thérapeutique; il s'agit d'anti-inflammatoires et d'antalgiques; cela suggère qu'ayant mêmes propriétés thérapeutiques, leur action pathologique puisse s'expliquer par une atteinte des éléments grâce auxquels ces médicaments exercent leurs effets thérapeutiques habituellement bénéfiques.

Aidé par les recherches pharmacologiques de ces dernières années, qui ont montré que l'action antalgique de l'aspirine est à la fois périphérique et centrale et qu'au niveau périphérique, ce médicament agit en inhibant les chémorécepteurs, en particulier les kinino-récepteurs, SAMTER postule que chez les sujets sensibles à l'aspirine, ces chémorécepteurs qui se trouvent en particulier au niveau du tractus respiratoire sont anormaux et que sur ces récepteurs devenus anormaux, l'aspirine aurait, non plus une action inhibitrice, mais une action activatrice. Et cette activation serait en fait responsable des phénomènes cliniques d'asthme en particulier.

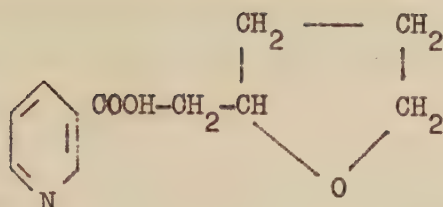
La pharmacologie explique les actions de l'aspirine chez le sujet normal :

L'aspirine comprend dans son action antalgique un effet sur les chémorécepteurs, cela a été démontré : le prétraitement de ces chémorécepteurs de la douleur par l'aspirine prévient en effet, les effets que la bradikinine entraîne lorsqu'elle stimule les récepteurs.

Chez l'homme, l'action antibradikinine se ferait par inhibition d'un réflexe d'axone : l'application locale de T.H.F., produit qui provoquerait la sécrétion de kinines vaso-actives par induction de réflexe d'axone devient inefficace lorsque l'on utilise des doses comparativement faibles d'aspirine chez l'homme.

Ce produit en application locale induit le réflexe d'axone.

Celui-ci pouvant être inhibé par pré-traitement des récepteurs avec des doses comparativement faibles d'aspirine :



Tétra-hydrofurfuryl nicotinate (T.H.F.) ou Capsaïcine principe actif
de capsicum solanaceae .

Le réflexe d'axone, qui est donc inhibé par l'aspirine, est un réflexe faisant intervenir une fibre sensitive "antidromique" : à partir du récepteur périphérique partirait d'abord une fibre centripète mais en plus une fibre de même sens mais qui reviendrait sur elle-même pour se diriger vers les artérioles de façon centrifuge. On pense que les substances qui agissent sur les chémorécepteurs et qui vont déclencher le réflexe, et celles provoquant la vasodilatation antidromique sont des substances différentes; l'histamine a été évoquée comme substance libérée au niveau de la fibre nerveuse en fin de cette voie réflexe. Il est dommage de constater que de nombreux travaux pharmacologiques ont été faits sur l'histamine et non sur la bradykinine (et l'on est souvent réduit à raisonner par analogie) et que de plus ces travaux ont été faits sur les chémorécepteurs de la peau, après irritation de celle-ci par des stimulations thermiques, physiques et chimiques.

Ainsi, s'il est démontré que la bradykinine agit au niveau de la peau tout comme l'histamine en faisant démarrer un réflexe d'axone, ce qui se passe au niveau des poumons est assez discuté.

AVIADO a suggéré que l'histamine produit une bronchoconstriction para-sympathique et que la stimulation para-sympathique déclenche un mécanisme de Feed-Back qui en retour inhibe la décharge d'histamine additionnelle. Ce même auteur pense que la bradykinine pourrait agir de façon similaire.

SALTER pense, lui, de toute façon, qu'au niveau respiratoire comme au niveau cutané, les stimuli déclenchent un réflexe d'axone et suggère que le problème ne doit pas être si simple, puisqu'il nous dit qu'"il est vraisemblable que les

stimuli qui naissent au niveau des chémorécepteurs de la muqueuse respiratoire, non seulement induisent un réflexe d'axone, mais sont véhiculés à la racine ganglionnaire dorsale et au-delà".

La question se pose de savoir pourquoi l'aspirine entraîne chez certains sujets une inversion de son effet habituel, une espèce d'idiosyncrasie : c'est encore une hypothèse pharmacologique qui nous en donne l'explication : selon PATON, il existe une interaction récepteur-médiateur, les activateurs se dissocient facilement, tandis que les antagonistes formeraient un complexe stable avec les protéines réceptrices : c'est l'explication que l'on donne pour l'acétylcholine et l'adrénaline.

Si une lésion survient au niveau des récepteurs, la capacité du récepteur à se lier à des antagonistes est diminuée ou bien détruite; dans ces conditions l'interaction antagoniste récepteurs entraînerait une stimulation.

Voilà donc les réactions idiosyncrasiques expliquées pour l'aspirine. D'autres analgésiques qui n'ont aucune ressemblance chimique avec l'aspirine, mais qui n'ont de commun avec l'aspirine que l'activité antalgique ou anti-inflammatoire provoque les mêmes accidents. Il est logique de penser qu'il s'agit d'une action identique à celle de l'aspirine au niveau de chémorécepteurs périphériques similaires. C'est ce que pensent les défenseurs de cette théorie puisqu'ils étendent le raisonnement fait pour l'aspirine à l'aminopyrine, à l'indométacine, au tartrazine et aux dérivés pyrazolés.

Les autres analgésiques mineurs comme le Nacétyl p aminophénol et le salicylate de Na. agiraient de façon différente et sur des récepteurs différents.

Que penser de la théorie pharmacologique ?

La théorie non atopique ou idiosyncrasique présente ainsi des aspects attrayants indéniables : elle fait en effet intervenir des faits expérimentaux sérieux dont on est bien obligé de tenir compte :

- l'action antibradykinine de l'aspirine
- l'action du T.H.F.

Elle s'aide d'hypothèses pharmacologiques devenues maintenant classiques :

- théorie des agonistes et des antagonistes .
- théorie des travaux de CROSSLAND sur la vasodilatation antidromique.

elle seule permet d'expliquer les réactions type idiosyncrasique que provoqueraient des produits si divers quant à leur formule chimique mais si proches quant à leur activité thérapeutique.

Cette théorie est bien loin de ne pas pouvoir expliquer la symptomatologie de type anaphylactique car les médiateurs mis en cause, bradykinine, histamine, ont des propriétés pharmacologiques souvent très proches.

Elle nous permet d'expliquer que fréquemment le problème infectieux (voir cas personnels en particulier) peut ne pas être en cause .

Elle nous fait comprendre tout aussi bien, mais de façon différente, pourquoi la maladie asthmatique évolue de façon inéluctablement progressive (à cause de la lésion de plus en plus nette des récepteurs).

Bien sûr, cette théorie ne répond pas au pourquoi de la présence de la polypose nasale, de l'éosinophilie sanguine, au comment de l'intervention nerveuse exacte dans la pathogénie de l'asthme, encore qu'elle nous laisse entrevoir par quelle voie il convient d'approcher mieux le problème; mais à tous ces derniers problèmes, la théorie allergique y répond-elle vraiment ?

II - LES CONCLUSIONS DES TRAVAUX DE GIRALDO

Les études faites par GIRALDO et ses collaborateurs de l'Université de Minéapolis, dont les travaux ont été publiés peu après ceux de SAMTER confirment dans l'ensemble les conceptions de ce dernier.

GIRALDO rappelle en effet les travaux d'HAWKINS qui a mis en évidence la présence d'anticorps anti-albumine humaine complexée par l'aspirine, précise qu'il n'a pu confirmer ces travaux et pense que l'intolérance à l'aspirine peut être un phénomène immunologique mais qu'il reste à en établir l'antigénicité de façon définitive.

Cet auteur émet des hypothèses qui pourraient constituer le fondement d'une théorie pharmacologique très proche de celle de SANTER :

- 1.- Il pourrait y avoir décharge de médiateurs chimiques par ce médicament.
- 2.- Il pourrait y avoir, après altération du médicament, modification de la réponse normale à ces médiateurs, ou bien il pourrait y avoir action directe sur des organes-cibles.

Ainsi avec GIRALDO, le problème des deux mécanismes possibles, allergique d'une part, pharmacologique d'autre part, reste-t-il bien posé.

III - LES HYPOTHESES DE YURCHACK

YURCHACK, WICKER et ABERSMAN, à partir d'une étude clinique et biologique de 17 sujets intolérants à l'aspirine, asthmatiques et dont la plupart présentaient aussi une polyposé nasale, font sur l'antigénicité de l'aspirine des constatations identiques de façon générale à celles que nous avons signalées, et nous offrent deux hypothèses en faveur d'un mécanisme non immunologique.

Ces auteurs ont notamment recherché la présence d'anticorps à partir de sections de tissus de polypes nasaux de sujets intolérants à l'aspirine; aucun anticorps ne put être détecté; de plus l'utilisation de β_1C permet de constater que le complément n'intervient pas dans la pathogénie des polypes.

Les résultats négatifs des tests immunologiques dans cette maladie où intervient peut-être un processus immunologique sont expliqués par ces auteurs de la façon suivante :

1.- L'antigène pourrait être un produit métabolite différent de celui du conjugué aspiryl : certains dérivés de dégradation de l'aspirine sont différents des dérivés de dégradation de l'acide salicylique : par exemple, le dérivé salicylamide métabolite de l'aspirine ne peut pas provenir de l'acide salicylique ; de même, on sait qu'il existe un complexe acétylé d'aspirine albumine humaine.

2.- L'antigène pourrait échapper aux techniques de détection parce que les composés utilisés pourraient avoir perdu le groupement acétyl et ne pourraient pas ainsi réagir avec des anticorps à l'acide acétyl-salicylique : l'aspirine peut en effet spontanément s'hydrolyser en acide salicylique, processus qui est accéléré dans l'organisme par une réaction enzymatique, à tel point que seulement 25 à 50% de l'aspirine ingérée circule après 30 minutes comme molécule intacte.

En fait, le manque de preuve définitive de l'antigénicité ou de l'absence de celle-ci a conduit ces auteurs à deux hypothèses supplémentaires en faveur d'un mécanisme non allergique :

A - L'aspirine pourrait activer le complément (de la même façon que d'autres substances telles que l'endotoxine, le dextran, et les plasmines peuvent le faire) provoquant ainsi une décharge d'anaphylatoxines et de facteurs chimiotactiques.

D'une part, ces facteurs chimiotactiques permettraient l'afflux des neutrophiles et éosinophiles (expliquant ainsi l'éosinophilie et l'œdème tissulaire locaux notés au point de vue anatomo-pathologique); la libération des enzymes lysosomiales par ces cellules entraîneraient alors les lésions tissulaires chroniques. D'autre part, les anaphylatoxines provoqueraient la libération par les mastocytes d'histamine, expliquant ainsi la symptomatologie aiguë observée.

B - L'autre hypothèse suggérée est la suivante : l'aspirine, à cause de l'existence d'un déficit d'inhibiteurs d'enzymes chez le sujet intolérant à l'aspirine provoquerait une décharge de médiateurs chimiques qui seraient en fin de compte la cause des manifestations d'intolérance.

Il existe deux maladies dont la maladie de l'intolérance à l'aspirine serait simplement une analogie :

1.- L'angioedème héréditaire

où un déficit en inhibiteurs de nombreux enzymes entraînerait une activation du complément et des kinines.

2.- L'emphysème héréditaire

qui est dû à un déficit en inhibiteurs d'enzyme : l'alpha₁ anti-trypsine.

Cette hypothèse suggérant qu'il existe chez les intolérants à l'aspirine un déficit en inhibiteurs d'enzyme, déficit qui entraînerait une activation d'enzymes tissulaires hypothétiques, est d'autant plus intéressante que YURCHACK et ses collaborateurs signalent les faits pharmacologiques nombreux suivants : l'indométacine peut activer un enzyme protéolytique de la peau du rat - est-ce par un phénomène d'inhibition enzymatique ?

L'aspirine potentialise la SRS A (Slow-Reacting Substance de l'Anaphylaxie) substance qui, comme les kinines, libèrerait les prostaglandines; l'aspirine inhibe la décharge d'un nouveau médiateur de l'anaphylaxie la substance RCS (Rabbit Aorta Contracting Substance).

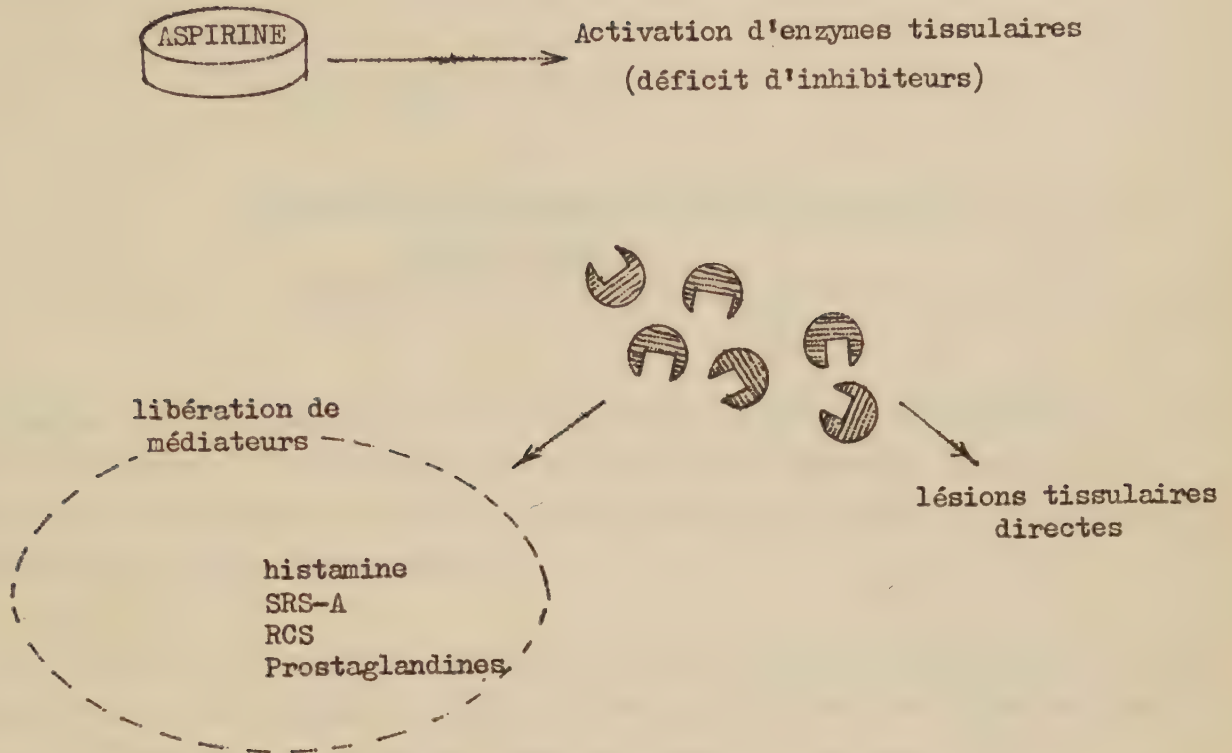
YURCHACK et ses Collaborateurs pensent que la localisation de ces phénomènes enzymatiques anormale serait non pas au niveau du récepteur enzymatique lui-même mais plutôt "le long de la voie qui conduit à ces récepteurs".

Ainsi, tout en confirmant les études antérieures faites sur l'intolérance à l'aspirine, ces auteurs apportent des hypothèses pharmacologiques nouvelles.

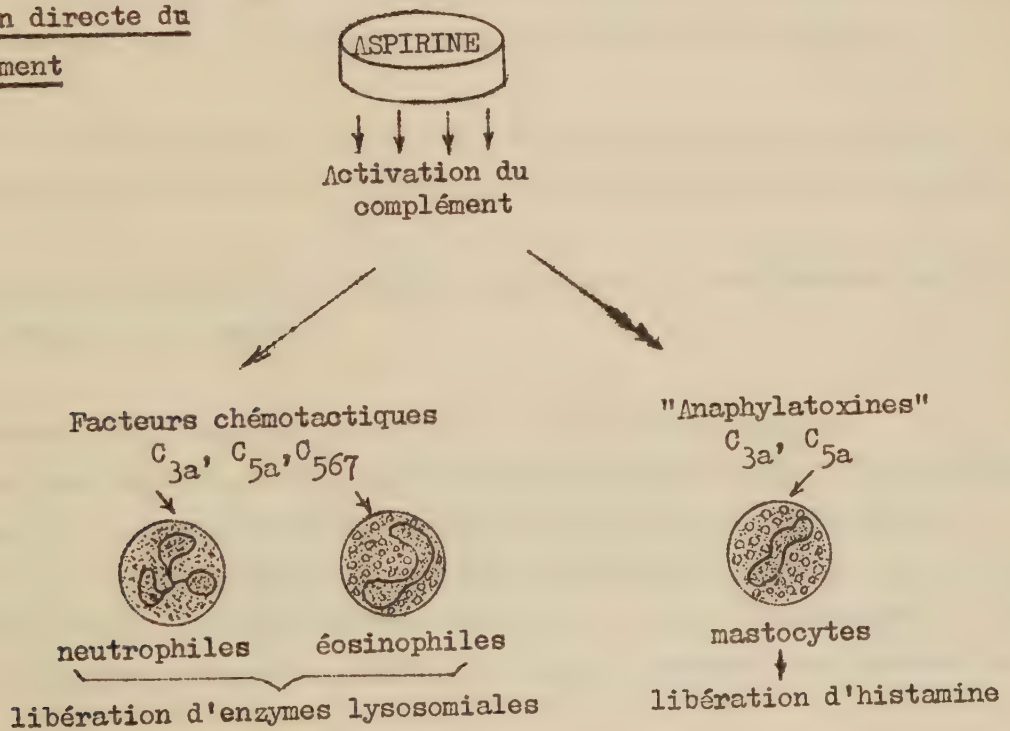
Ces hypothèses sont très attrayantes, mais bien sûr, de nombreux travaux restent à faire; YURCHACK et ses Collaborateurs, après SAITTER, après GIRALDO, suggèrent bien dans quelles voies (notamment étude du complément, étude enzymatique) il convient de mener les travaux à la recherche du mécanisme physio-pathologique de l'intolérance à l'aspirine.

Déficit en inhibiteurs d'enzymes

(schémas empruntés à YURCHACK)



L'activation directe du complément



CONSEQUENCES CLINIQUES ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES
DE CES NOTIONS

L'asthme à l'aspirine est-il une maladie des récepteurs périphériques ? Est-il une allergie ? Doit-on assimiler cet asthme à l'aspirine avec polypose survenant volontiers sur un terrain d'infecté bronchique ou des voies aériennes supérieures à un asthme allergique ?

L'intolérance à l'aspirine participe-t-elle de ces deux phénomènes ? Il est difficile, et en fait impossible dans l'immédiat, et il ne nous appartient pas ici de nous prononcer en faveur de l'une ou l'autre de ces deux théories.

Rappelons simplement que l'asthme avec intolérance à l'aspirine se rencontre le plus souvent dans la catégorie des asthmes dits intrinsèques.

Il est utile à ce propos de rappeler ici les caractères qui opposent les 2 types d'asthme extrinsèques ou atopiques et intrinsèques ou non atopiques.

A défaut de conclusions théoriques, voyons quelles conclusions pratiques cette courte étude nous permet.

On constate que l'aspirine n'est pas une médication anodine.

S'il est vrai que l'aspirine est un médicament bien supporté chez certains asthmatiques, qui soulage réellement certaines petites crises d'asthme, il n'est pas moins vrai que justement en particulier en cas d'asthme, ce médicament devra être manié avec une extrême prudence; en effet le diagnostic de sensibilité à l'aspirine n'étant pas fait, ces malades peuvent être traités de fa-

AGE	Asthme atopique Enfance à adultes jeunes	Asthme non atopique Sujets adultes et âgés
Clinique	Syndrome dermo-respiratoire eczéma infantile, rhinite, asthme, longue histoire de manifestations allergiques	Asthme et rhinite souvent polypose nasale.
Autres caractères	Eosinophilie jusqu'à 10% à 15%	Eosinophilie à 15% et plus
Agents cau- saux identiques	Aliments dans l'enfance puis allergènes inhalés	Sensibilité fréquente aux médicaments particulièrement à l'aspirine
Réponses aux médications palliatives	Bonne dans l'ensemble	Devient réfractaire
Pronostic	- Bon (vital) - Bon contrôle des symptômes	Mauvais - Tendance à l'évo- lution vers une insuffisan- ce respiratoire obstructive gros % de décès dans les an- nées qui suivent la survenue des symptômes

çon intempestive par des médicaments contenant de l'aspirine et être aggravés par la thérapeutique, la mort pouvant, on le sait maintenant, même être redoutée.

Le diagnostic d'asthme fait, on pratiquera :

1.- Une enquête allergique sérieuse : une désensibilisation spécifique pouvant s'avérer efficace (à l'aspirine exclue naturellement); en fait la désensibilisation spécifique est rarement efficace dans l'asthme avec intolérance à l'aspirine.

2.- Un interrogatoire à la recherche des facteurs déclenchants et qui essaiera de découvrir si l'aspirine qui n'est quelquefois pas mis en cause par le malade, n'est pas à l'origine de manifestations d'intolérance, de déclenchement de crise d'asthme ou d'exacerbation de la dyspnée.

Il faut donc bien penser questionner le malade d'une façon très complète en sachant bien qu'il oublie facilement de mentionner la prise d'aspirine.

On n'oubliera pas la recherche d'une intolérance à l'amidopyrine, à l'indométacine ou à d'autres médications.

3.- Un examen ORL sera fait qui recherchera la présence de polypes nasaux.

4.- Une numération formule sanguine à la recherche du taux des éosinophiles sanguins dont l'importance à plus de 15% se verrait plutôt, selon certains, en cas d'asthme associé à une intolérance médicamenteuse.

Cette enquête pratiquée, quand contrindiquer l'aspirine ?

A - Dans le cas de la découverte du moindre incident allergique ou idiosyncrasique à l'absorption d'aspirine, ce médicament sera complètement et définitivement évité, et le malade sérieusement prévenu d'éviter l'acide acétyl-salicylique; que ce composé s'appelle aspirine ou d'un autre non commercial parce qu'il provient d'un autre laboratoire ou parce qu'il est en association avec d'autres composés. Nous reviendrons sur cet élément important de la prévention de ces accidents.

B - Dans le cas où l'on n'a pas la notion d'une intolérance à l'aspirine chez un malade présentant de l'asthme et une polypose, il faudra prévenir le malade de l'inconvénient éventuel de ce médicament; il est préférable de s'abstenir de ce médicament tant que la preuve n'a pas été faite de son innocuité.

C - Dans le cas où le sujet ne présente ni polypose, ni intolérance médicamenteuse connue et ne présente qu'un asthme banal souvent allergique, l'aspirine ne sera pas contrindiquée d'emblée puisque son apport peut être bénéfique mais il conviendra de tâter la susceptibilité du malade à l'aspirine à l'aide de dose très faible.

Des cas peuvent se présenter où l'on hésite à porter le diagnostic d'idiosyncrasie à l'aspirine, un médicament que nous avons déjà signalé : le salicylate de choline ou des composés analogues peuvent être très utiles.

Il faut particulièrement attirer l'attention sur les associations médicamenteuses anti-asthmatiques et qui comprennent quelquefois 4 composés (Cortibucline*) ou même 5 composés (Alpolone*), chaque composé ayant pour objet très louable d'ailleurs de lutter contre une composante pathogénique de l'asthme, certains de ces composés en l'occurrence ici l'aspirine pouvant être l'objet de contrindication d'ailleurs signalée par le laboratoire, mais qui hélas échappe facilement au médecin.

Pour ne pas tomber dans le piège de ces associations qui par ailleurs peuvent être très efficaces mais qui, nous le voyons encore, empêchent d'adapter le traitement à chaque cas particulier il est donc indispensable de bien connaître quels médicaments l'on prescrit et de toute façon de se méfier au plus haut point de ces associations toutes faites.

La liste des médicaments contenant de l'acide acétyl-salicylique sous forme simple ou sous forme composée est importante (voire ci-après) et montre bien qu'il est aisé de tomber dans le piège.

C'est sur ce dernier point que se terminera ce petit travail, dernier point qui n'est pas le moindre.

ACETYL SALICYLIQUE (Acide)

ACETOPHENE	EUCALYPTOSPIRINE	ULTRASPIRINE
ALCACYL	FEBRALGINE	VAN SOL
ALGICONES ENF.	GARASPIRINE	VEGANINE
ALGISILANE	GELSADOL	VERALYDON
ALGONEVRITON	GRIPPOSAN	VICEINE
ALKA-SELZER	H 48	VITAGRIPPE
ALLERGA-ASPIRINE	HELIAGENE	FINIDOL
ALPOLONE	INOPHYLINE SED. ASPIR.	RHONAL
ANTALCORT	JUVAPECTYL	TORRASME
ANTALFLEX	Cachets KEMOM VIT.	ASPIRINE NIRIQUE
ARTRI 3.	KIADONE	GANDOL CACH. (OCP)
ASCEINE	MEDROCYL	ARTHREX
ASCOORT B.	NATIPHYLLINE ASP.	VITALGESIC
{ ASPIQUINOL	{ NEUTRAPHYLLINE	GLUTINETTES D'ASPIR. (OCP)
{ ASPIRINES	{ ASP. PHENO.	RHUMACORT
ASPIRISUCRE	NICOBION ASPIR.	LAMIR
ASPRANAN	NOPIRINE VICARIO	CACHETS NEVROL. (OCP)
ASPRIZINE	NOVACETOL	N 63 (OCP)
ASPRO	NUBALGYL	METASPIRINE (OCP)
ASSUR	PENTAPLEX	RHUMATISPIRINE (OCP)
ASTAMPAL	PHENERGAN ASP.	NATRILASE (OCP)
ASTHIOSINE	PRENOXAN	CATALGINE
ATOBOL	PROCALGYL	ALGIMAX
BESEDYL	PROTEOSULFAN	TRANCOGESIC
BIOPIRINE	PYRAX	TONI NUBALGYL.
BRISTACYCLINE	RHOFEINE	SPASMO COMPRALGYL
BRONCHOTULISAN	RODINOLONE	
BRONPAX Suppos.	ROTENYL	
CACHETS C.A.S.	RUMICINE	
CALMOFEBRYL	SACADOL	
CAMPNOPNEUMINE ASP. QUIN.	SEOLOPYRINE	
CARDASPRYL	SEDAMINE	
CEPHYL	SEDOQUINASE	
CHYMALGYL	SETIPYRINE	
CHYMO-ALCACYL	SOLUCETYL	
COLCHICINE ASPIRINE VIT.	SPARTEINE ASP. Lefranc	
COMPRALGYL	SPIRALGINE	
CORBUTYL	SUNOXIRINE	
CORTIBUCLINE	SUPPOCOMPRALGYL	
CORYDRANE	SUPPOPYRINE	
CORYPHEDRINE	SUPPOS. EUCALYPTINE	
DECAGESIC	Asp. Quinine	
DEFEBRYL (Suppo)	SUPPOS. PERRIER	
DETOXALGINE	THERMALGINE BISM.	
DINAPYRIL	TONASPRAN	
ELESTOL	TONEDRON ASPIRINE	
EQUANIL ASPIRINE	TRILUCYL	
EUCALYBROL ASP. QUIN.	TRYSCAPINE	

CONCLUSIONS

Nos observations sont en accord avec celles de la littérature et confirment l'existence d'un syndrome constitué par un asthme, une intolérance à l'aspirine et une polypose nasale.

Le rôle de facteurs immunologiques qui paraît évident au premier abord clinique n'a pu être confirmé entièrement par la recherche biologique d'anti-corps ou de sensibilisation cellulaire.

Il est possible que l'action de l'acide acétyl-salicylique résulte d'une modification des récepteurs d'intermédiaires chimiques du groupe des bradykinines déclenchant le phénomène idiosyncrasique déjà supposé par Fernand WIDAL.

En pratique, le syndrome asthme, intolérance à l'aspirine et polypose nasale atteint le sujet d'âge adulte ainsi que le sujet âgé, et de façon légèrement plus fréquente la femme.

Chez ces sujets, l'aspirine déclenche dans un temps de latence toujours inférieur à deux heures, soit une symptomatologie très aiguë voire dramatique : un oedème de Quincke, un état de choc ou une attaque d'asthme redoutable qui peut aboutir à la mort et qui de toute façon est la révélation d'une maladie asthmatique de mauvais pronostic, soit des manifestations moins violentes rencontrées au début de la maladie surtout, et faites par exemple d'une simple exacerbation de sibilants, ou encore de rhinites, de coryza spasmodique, de manifestations cutanées à type d'urticaire.

Les tests cutanés aux pneumallergènes sont habituellement négatifs chez ces malades. Au point de vue biologique une éosinophilie forte est notée;

les tests de détection de l'allergie ou de l'intolérance médicamenteuse ne sont ni sûrs ni fidèles pour le diagnostic étiologique.

Une maladie asthmatique rencontrée dans ce contexte pathologique est d'un pronostic très sévère. L'association à une intolérance à l'aspirine et à une polypose nasale indique un asthme tenace aboutissant à une insuffisance respiratoire grave. Même après suppression définitive de l'aspirine, l'asthme évolue pour son propre compte de façon inéluctablement mauvaise et il faut recourir très tôt à la corticothérapie.

Chez ces malades, l'aspirine est contraindiquée de façon absolue. Nous avons particulièrement attiré l'attention sur les associations médicamenteuses contenant de l'aspirine : ces associations constituent un piège pour le médecin d'autant qu'il s'agit fréquemment de médications anti-asthmatiques. Nous avons répertorié plus de 100 noms de médicaments qui sont de l'aspirine ou qui contiennent ce médicament. Enfin, l'intolérance fréquente à des médicaments comme l'indométacine ou l'antipyrine fera préférer la prescription d'autres antalgiques ou anti-inflammatoires chez ces malades.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur M. GAUTHIER

Professeur BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

GERVAIS P.

Réactions allergiques aux substances chimiques de composition définie.
Edit. Masson et Cie 1968 Paris.

WIDAL M.F., ABRAMI P., LERMOYEZ J.

Anaphylaxie et idiosyncrasie
Presse Méd. 1922, 30, 189.

GIRALDO B., BLUMENTHAL M. et SPINK W.

Aspirin. Intolerance and asthma. A clinical and Immunological study.
Ann. of Interna. Medecine 1969, 71, n° 3, 479.

SAMTER M. et BEERS R.F.

Concerning the nature of intolerance to aspirin.
The J. of Allergy 1967, 40, 281.

YURCHAK, WICKER et ARBESMAN

Immunologic studies on aspirin
The J. of Allergy 1970, 46, n° 4., 245.

HALPERN B.

Une allergie redoutable : l'asthme à l'aspirine.
Moniteur des Pharmacies 1965, 675, 1007.

GAULTIER M., LEPERCHEY

Intérêt du salicylate de choline chez l'adulte
Thérapie 1964, 19, 1569.

VANSELOW N.A. et SMITH J.R.

Bronchial asthma induced by indomethacin
Ann. of Internal. Medecine 1967, 66, 568.

BLAMOUTIER P.

L'oedème de Quincke allergique d'origine médicamenteuse.
L'hôpital, Juillet-Août-Septembre 1961, 341.

BLAMOUTIER P.

Allergie à l'aspirine. Hemorragie gastrique précédant l'apparition d'asthme,
d'urticaire ou d'oedème de Quincke.
Sem. Hôp. Paris, 1960, 22, 1386.

SNYDER R.D. et SIEGAL G.L.

An asthma triad.

Ann. of Allergy, 1967, 25, 377.

SERFATI J.C.

Asthme à l'aspirine.

Thèse 1963 n° 1126 Paris.

TERRACOL J.

Maladies des cavités annexes des fosses nasales.

Edit. Masson 1964 Paris.

MERKLEN F.P., BERTHAUX P.

Immunologie générale et immunologie médicale.

Edit. les monographies médicales et scientifiques, Paris.

SORS CH.

Conception actuelle de la maladie asthmatique

Le Conc. Med. 1970, 25, 1719.

